

EB 病毒抗体及其 DNA 联合检测在鼻咽癌筛查和早期诊断中的价值*

邱厚匡¹, 姚亚超¹, 李 磊², 李亚红¹, 张 珍¹, 李 楠¹, 严 芳¹, 李泽泳¹, 吴春燕¹, 吴晓昀¹, 张 智^{1△}

(1. 广东省第二人民医院中心实验室, 广州 510317; 2. 广州医科大学附属第三医院生殖医学中心/广东省生殖医学重点实验室, 广州 510150)

【摘要】 目的 探讨 EB 病毒(EBV)抗体及 EBV DNA 联合检测在鼻咽癌筛查和早期诊断中的价值。方法 收集 2011 年 7 月至 2014 年 8 月广东省第二人民医院病理确诊的鼻咽癌患者 272 例, 采用酶联免疫法(ELISA)测定血清 RTA-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA; 荧光定量聚合酶链反应(PCR)测定血浆 EBV-DNA。结果 四项指标联合检测时, 其敏感度最高(99.63%); 早期鼻咽癌的阳性率为 97.62%(41/42), 晚期鼻咽癌的阳性率为 100.00%(230/230)。四项指标中任意两项及两项以上指标为阳性的特异性在 93.00% 以上。结论 四项指标联合检测可用于早期鼻咽癌的筛查, 任意两项以上指标阳性时应高度怀疑鼻咽癌。

【关键词】 鼻咽癌; EB 病毒抗体; EBV DNA; 早期诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.10.001 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)10-1339-03

Combined determination of Epstein-Barr virus-related antibodies and EBV DNA for nasopharyngeal carcinoma early diagnosis* QIU Hou-kuang¹, YAO Ya-chao¹, LI Lei², LI Ya-hong¹, ZHANG Zhen¹, LI Nan¹, YAN Fang¹, LI Zheyong¹, WU Chun-yan¹, WU Xiao-yun¹, ZHANG Zhi^{1△} (1. Biological Experiment Center, the Second People's Hospital of Guangdong Province, Guangzhou, Guangdong 510317, China; 2. Department of Reproductive Medicine Center/Key Laboratory for Reproductive Medicine of Guangdong Province, Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong 510150, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the values of combined detection of Epstein-Barr virus-related antibodies and EBV DNA for diagnosing of early stage nasopharyngeal carcinoma(NPC). **Methods** A total of 272 NPC patients were recruited in this study from July 2011 to August 2014 in the Second People's Hospital of Guangdong Province. Euzymelinked immunosorbent assay was performed to detect RTA-IgG, VCA-IgA and EA-IgA antibody, and real-time fluorescent quantitative PCR for measuring EBV DNA in plasma. **Results** The sensitivity of the combined detection for diagnosing NPC was 99.63%. Combined detection could improve the positive rate of diagnosis for early and late stage NPC to 97.62%(41/42) and 100.00%(230/230) respectively. The positive rate of any two or more indicators for NPC was above 93.00%. **Conclusion** Combined determination could be helpful to screen the early stage NPC, when people has any two or more positive indicators should be suspected to have NPC.

【Key words】 nasopharyngeal carcinoma; Epstein-Barr virus antibody; EBV DNA; early diagnosis

鼻咽癌(NPC)是侵袭性和转移率最高的头颈部恶性肿瘤, 在中国华南和东南亚地区高发^[1], 很多患者确诊时已为晚期, 预后较差^[2]。早期鼻咽癌预后较好, 但其位置隐蔽, 早期症状不明显, 因此对鼻咽癌高发地区人群进行筛查和早期诊断是治疗鼻咽癌的关键^[3]。大量研究表明 EB 病毒(EBV)与鼻咽癌的发生发展密切相关^[4], EBV 相关抗体和 EBV DNA 是目前诊断鼻咽癌的重要方法^[5-6]。目前尚无联合检测 RTA-IgG、VCA-IgA、EA-IgA、EBV DNA 对鼻咽癌早期诊断价值的报道。本研究旨在探讨联合检测这四项指标在鼻咽癌筛查和早期诊断中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 7 月至 2014 年 8 月广东省第二人民医院病理确诊的鼻咽癌患者 272 例, 其中男 195 例, 女 77 例; 年龄 21~80 岁, 中位年龄 48 岁。所有患者均按鼻咽癌临床 TNM 分期法进行分期, I、II 期为早期, III、IV 期为晚期,

病理类型以非角化型癌为主, 占 93.38%(254/272)。

1.2 抗体检测方法 抽取鼻咽癌患者治疗前静脉血 5 mL。RTA-IgG 抗体检测采用北京同昕生物技术有限公司的酶联免疫吸附剂测定(ELISA)试剂盒, VCA-IgA 和 EA-IgA 抗体检测采用德国欧蒙医学实验诊断股份公司的 ELISA 试剂盒。严格按照上述试剂盒的说明书进行操作, RTA-IgG 以 S/CO \geq 1.0 为阳性, VCA-IgA 和 EA-IgA 均以 S/CO \geq 1.1 为阳性。

1.3 EBV DNA 检测方法 分离乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝血浆, DNA 提取试剂盒购自北京天根生化科技有限公司。荧光定量聚合酶链反应(PCR)法测定 EBV DNA, 计算病毒拷贝数, 检测试剂购自湖南圣湘生物科技有限公司。EBV DNA $>$ 50 copy/mL 记为阳性, 低于检测下限记为阴性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行统计学分析, 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81400639); 广州医科大学博士启动基金(2014C39)。

作者简介: 邱厚匡, 男, 本科, 技师, 主要从事分子生物学研究。 Δ 通讯作者, E-mail: yalw135@126.com。

2 结 果

2.1 EBV 四项检测指标对鼻咽癌的诊断价值 单独应用一项指标检测鼻咽癌患者时,以 VCA-IgA 敏感度最高(96.32%),EA-IgA 特异性最高(94.68%)。见表 1。四项指标联合检测时,至少一项检测结果为阳性者的敏感度最高(99.63%),仅有 1 例鼻咽癌患者漏诊。两项指标联合检测时,RTA-IgG 和 VCA-IgA 均为阳性的约登指数最高(83.13%),RTA-IgG 和 EA-IgA 均为阳性的特异性最高(100.00%)。任意三项或四项检测均为阳性的特异性也可达到 100.00%。四项指标中任意两项及两项以上指标为阳性的特异性均在

97.00%以上。见表 2。

2.2 不同临床分期鼻咽癌患者 EBV 检测指标阳性率比较 各期病例中 RTA-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 阳性率之间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);EBV DNA 阳性率在各鼻咽癌分期之间差异均有统计学意义($P<0.01$)。单项检测时,早期鼻咽癌患者中 RTA-IgG 和 VCA-IgA 的阳性率分别为 85.71%(36/42)和 88.10%(37/42);晚期鼻咽癌患者中 VCA-IgA 的阳性率最高,可达到 97.83%(225/230)。联合检测时,早期和晚期鼻咽癌中至少一项检测结果为阳性的概率分别为 97.62%(41/42)和 100.00%(230/230)。见表 3。

表 1 EBV 四项检测指标对鼻咽癌的诊断价值[% (n/n)]

| 指标 | 敏感度 | 特异性 | 精确度 | 阳性预测值 | 阴性预测值 |
|---------|----------------|--------------|----------------|----------------|---------------|
| RTA-IgG | 87.50(238/272) | 90.43(85/94) | 88.25(323/366) | 96.36(238/247) | 71.43(85/119) |
| VCA-IgA | 96.32(262/272) | 89.36(84/94) | 94.54(346/366) | 96.32(262/272) | 89.36(84/94) |
| EA-IgA | 57.35(156/272) | 94.68(89/94) | 66.94(245/366) | 96.89(156/161) | 43.41(89/205) |
| EBV DNA | 80.15(218/272) | 76.60(72/94) | 79.23(290/366) | 90.83(218/240) | 57.14(72/126) |

表 2 不同指标联合检测对鼻咽癌的诊断价值

| 指标 | 敏感度[% (n/n)] | 特异性[% (n/n)] | 约登指数(%) |
|--------------------------------|----------------|---------------|---------|
| RTA-IgG+VCA-IgA | 84.19(229/272) | 98.94(93/94) | 83.13 |
| VCA-IgA+EA-IgA | 55.15(150/272) | 98.94(93/94) | 54.08 |
| RTA-IgG+EA-IgA | 50.00(136/272) | 100.00(94/94) | 50.00 |
| RTA-IgG+EBV DNA | 70.22(191/272) | 97.87(92/94) | 68.09 |
| VCA-IgA+EBV DNA | 77.21(210/272) | 97.87(92/94) | 75.08 |
| EA-IgA+EBV DNA | 45.96(125/272) | 98.94(93/94) | 44.89 |
| RTA-IgG+VCA-IgA+EA-IgA | 48.16(131/272) | 100.00(94/94) | 48.16 |
| RTA-IgG+VCA-IgA+EBV DNA | 67.65(184/272) | 100.00(94/94) | 67.65 |
| VCA-IgA+EA-IgA+EBV DNA | 44.12(120/272) | 100.00(94/94) | 44.12 |
| RTA-IgG+EA-IgA+EBV DNA | 40.07(109/272) | 100.00(94/94) | 40.07 |
| RTA-IgG+VCA-IgA+EA-IgA+EBV DNA | 38.60(105/272) | 100.00(94/94) | 38.60 |
| 联合检测 | 99.63(271/272) | 58.51(55/94) | 58.14 |

表 3 不同临床分期鼻咽癌患者 EBV 检测指标阳性率比较[% (n/n)]

| TNM 分期 | n | RTA-IgG | VCA-IgA | EA-IgA | EBV DNA | 联合检测 |
|--------|-----|----------------|----------------|---------------|----------------|-----------------|
| I | 13 | 76.92(10/13) | 76.92(10/13) | 46.15(6/13) | 46.15(6/13) | 92.31(12/13) |
| II | 29 | 89.66(26/29) | 93.10(27/29) | 55.17(16/29) | 58.62(17/29) | 100.00(29/29) |
| III | 84 | 86.90(73/84) | 96.43(81/84) | 57.14(48/84) | 79.76(67/84) | 100.00(84/84) |
| IV | 146 | 88.36(129/146) | 98.63(144/146) | 58.90(86/146) | 87.67(128/146) | 100.00(146/146) |

3 讨 论

大量研究表明 EBV 感染与鼻咽癌的发生发展密切相关,EBV 相关抗体如 RTA-IgG、VCA-IgA 和 EA-IgA 等可作为鼻咽癌辅助诊断的血清学指标^[7-8]。此外,鼻咽癌患者血浆中存在高拷贝数的 EBV DNA,且其水平变化与肿瘤发生、疗效、复发和转移等多个环节相关^[9]。血清学指标改变和 EBV DNA 拷贝数的改变在鼻咽癌发生发展中是普遍和早期的事件,因此探讨早期鼻咽癌血清学和 EBV DNA 改变情况,将有助于实现鼻咽癌的早期诊断,从而提高鼻咽癌治愈率。

本研究结果显示,单项检测 RTA-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 和 EBV DNA 时,其敏感度分别为 87.50%、96.32%、57.35% 和 72.43%;RTA-IgG、VCA-IgA 和 EBV DNA 的敏感度与以往报道一致,EA-IgA 的敏感度与以往报道不一致^[10-11],分析原因可能是所用检测方法、检测试剂盒、阳性判断标准的差异和纳入人群的地域分布不一致等。本研究采用德国欧蒙医学实验诊断股份公司的 ELISA 试剂盒,而其他研究多采用中山生物工程公司的免疫酶法检测试剂盒^[11-14]。此外,单项检测时以 VCA-IgA 的敏感度最高,EA-IgA 的特异性最高,与罗耀

凌等^[14]报道的结果一致。

临床分期是影响鼻咽癌预后的主要因素。RTA-IgG、VCA-IgA、EA-IgA 在鼻咽癌的各个临床分期之间阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与以往报道一致^[11]。提示这三项指标不适用于判定鼻咽癌临床分期。本研究中 EBV DNA 阳性率随着临床分期升高而增加,与以往报道一致^[13]。在鼻咽癌早期,RTA-IgG 或 VCA-IgA 单项指标诊断鼻咽癌的阳性率相差不大,分别为 85.71% 和 88.10%,但是尚不足以成为理想的鼻咽癌早期筛查的肿瘤血清学指标。

RTA 蛋白是 EBV 由潜伏期转向裂解期的关键调控因子,它能引起一系列裂解早期基因的相继表达,最终引发 EBV 裂解干扰^[15-16]。VCA 是在鼻咽癌增殖后期形成的结构蛋白,是在感染 EBV 后最晚表达的一种抗原,可在体内终生存在,有助于早期诊断鼻咽癌^[7-8]。EA-IgA 虽然也是鼻咽癌增殖后期形成的结构蛋白,但是其刺激机体产生免疫应答的情况存在个体差异,所以其敏感度不高,但是却有较高的特异性^[7-8]。EBV DNA 是反映肿瘤消长情况灵敏可靠的指标,可用于鼻咽癌的诊断、疗效评价和预后评价^[9]。

近年来,国内外有很多联合检测用于鼻咽癌筛查和诊断的报道,张玉等^[17]认为 VCA-IgA 和 EA-IgA 联合检测,在鼻咽癌血清学诊断中具有互补作用,但敏感度仅有 84.85%;汪欣等^[18]认为, VCA-IgA、ZTA-IgA、NA1-IgA 或者 RTA-IgG、VCA-IgA、ZTA-IgA 三项联合检测可使鼻咽癌检出率达到 100.00%。但该研究中鼻咽癌患者例数仅有 20 例,不能准确反映这些指标诊断鼻咽癌的真实情况。本研究中采用四项检测指标,既包括 EBV 相关抗原的免疫应答情况,又含有鼻咽癌时 EBV 自身增殖情况,检测结果可以互补。研究结果显示,仅有 1 例早期鼻咽癌漏诊,早期鼻咽癌的阳性率可提高至 97.62%(41/42),晚期鼻咽癌的阳性率可达到 100.00%,虽然其约登指数不高(58.14%),但是可以提高临床筛查的敏感度。

已知 EA-IgA 诊断鼻咽癌的特异性较高,此指标阳性者鼻咽癌风险非常大,与其他指标同时阳性者的风险更大。本研究两项指标检测中 RTA-IgG 和 EA-IgA 均为阳性,任意三项或四项检测均为阳性的特异性均可达到 100.00%,出现上述检测结果时应该高度怀疑鼻咽癌。郭丽萍等^[19]报道 EBV RTA-IgG 和 VCA-IgA 两种抗体均为阳性者,可列为鼻咽癌高危人群。程伟民等^[20]报道,EBNA1-IgA、EBNA1-IgG 和 ZTA-IgG 均为阳性的特异性可达到 93.00%。本研究中比较了四项指标中两项及以上指标的阳性率,与姜世强等^[21]报道一致。DNA 和 VCA-IgA,以及 EA-IgA 和 EBV DNA 均为阳性时有较高的鼻咽癌诊断价值。本研究中任意两项以上指标为阳性时诊断鼻咽癌的特异性均在 97.00% 以上,可较以往报道获得更高的特异性,可提高临床诊断的准确度。若临床患者出现任意两项以上指标为阳性时,提示其鼻咽癌风险非常高,应高度怀疑鼻咽癌。

综上所述,本研究所采用的四项指标联合检测有互补作用,可用于鼻咽癌高发地区人群的筛查和早期诊断,其中一项阳性者应该定期复查体检,以便提高早期无症状鼻咽癌检出率;任意两项以上指标为阳性时,应高度怀疑鼻咽癌,实现早期无症状鼻咽癌的准确诊断。

参考文献

[1] Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma[J]. Semin Cancer Biol, 2002, 12(6): 421-429.

[2] Guigay J. Advances in nasopharyngeal carcinoma[J]. Curr Opin Oncol, 2008, 20(3): 264-269.

[3] Faivre S, Janot F, Armand JP. Optimal management of nasopharyngeal carcinoma [J]. Curr Opin Oncol, 2004, 16(3): 231-235.

[4] Pearson GR. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cell Biochem, 1993, 17(1): 150-154.

[5] 黄小颜, 许琳, 温本, 等. 动态监测 EB 病毒抗体对鼻咽癌的诊治价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2014, 28(5): 498-499.

[6] Han BL, Xu XY, Zhang CZ, et al. Systematic review on Epstein-Barr virus(EBV) DNA in diagnosis of nasopharyngeal carcinoma in Asian populations[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(6): 2577-2581.

[7] Cai YL, Li J, Lu AY, et al. Diagnostic significance of combined detection of Epstein-Barr virus antibodies, VCA/IgA, EA/IgA, Rta/IgG and EBNA1/IgA for nasopharyngeal carcinoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(5): 2001-2006.

[8] 陈静平, 龙军, 张宏征. EB 病毒壳抗原抗体定性检测在鼻咽癌筛查中的作用[J]. 南方医科大学学报, 2011, 21(9): 1637-1638.

[9] Ji MF, Huang QH, Yu Xia, et al. Evaluation of plasma Epstein-Barr virus DNA load to distinguish nasopharyngeal carcinoma patients from healthy high-risk populations in Southern China[J]. Cancer, 2014, 120(9): 1353-1360.

[10] 朱文良, 梁新强, 章阳, 等. EB 病毒 Rta 蛋白抗体 IgG 在鼻咽癌诊断中的应用[J]. 中国癌症防治杂志, 2009, 1(3): 211-213.

[11] 蔡永林, 郑裕明, 成积儒, 等. EB 病毒 Rta/IgG、EBNA1/IgA、VCA/IgA 及 EA/IgA 抗体与鼻咽癌分期的关系[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(3): 509-511.

[12] 李筱莉, 陈燕, 叶倩, 等. EB 病毒抗体联合检测在鼻咽癌血清学诊断和筛查中的应用评价[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(2): 140-141.

[13] 蔡永林, 郑裕明, 王伟, 等. EB 病毒抗体联合检测在鼻咽癌血清学诊断中的价值[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(12): 2746-2748.

[14] 罗耀凌, 欧国萍, 池沛冬, 等. 联合检测 EB 病毒相关抗体和抗原对诊断鼻咽癌的价值[J]. 癌症, 2009, 28(1): 96-99.

[15] Fahraeus R, Jansson A, Ricksten A, et al. Epstein-barr virus-encoded nuclear antigen-2 activates the viral latent membrane-protein promoter by modulating the activity of a negative regulatory element [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87(19): 7390-7394.

[16] Hu LF, Chen F, Zheng X, et al. Clonability and tumorigenicity of human epithelial-cells expressing the EBV encoded membrane-protein LMP1 [J]. Oncogene, 1993, 8(6): 1575-1583.

[17] 张玉, 张昌卿, 宗永生, 等. 酶联免疫吸(下转第 1344 页)

表 4 不同市区产前筛查人群中 β -地贫的基因型及其构成比

| 地区 | $\beta 17$ M/N | $\beta 41-42$ M/N | $\beta 71-72$ M/N | $\beta 654$ M/N | $\beta-28$ M/N | 其他 | 合计 |
|--------------------|----------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|-------|--------|
| 梧州市 ^[6] | 14.39 | 42.87 | 6.31 | 12.33 | 16.15 | 7.95 | 100.00 |
| 玉林市 ^[2] | 11.35 | 50.35 | 4.96 | 10.64 | 9.22 | 13.48 | 100.00 |

3 讨 论

分子遗传流行病学资料显示,地贫基因突变类型和频率具有明显的地理和种族特异性,其广泛地分布于地中海沿岸地区和东南亚,我国的广东、广西、海南、云南、贵州、四川及香港区比较常见。据以往的文献报道显示,我国广西 α -地贫发生率为 10%~15%, β -地贫的发生率为 4%~7%^[7]。

根据缺乏的珠蛋白链种类及缺乏程度,地贫可分为 α - β - δ - γ - $\delta\beta\gamma\delta\beta$ 等不同类型,其中分布最广和最严重的是 α 和 β -地贫。 α -地贫有缺失型和突变型两类,在我国大多数是由于 α 珠蛋白基因的缺失所致,少数由基因点突变造成。 α 珠蛋白基因簇定位于 16 号染色体上,每条染色体有 2 个串联的 α 珠蛋白基因,正常的二倍体细胞有 4 个 α 珠蛋白基因。缺失型就是 α 珠蛋白基因簇大片段的丢失致使全部或部分缺失了两个 α 基因, α 基因缺失的数量越多,病情越严重。我国南方最常见的 α -地贫缺失类型为东南亚型(即-SEA 型)。 β 珠蛋白基因的突变以点突变为,迄今发现 100 余种,缺失型突变则很少见。

本研究发现,在 1 718 例育龄人群的地贫筛查中,共检出地贫基因携带者 651 例,检出率为 37.90%,低于广西钦州市 70.19%(3 033/4 304)^[3]和南宁市 66.44%(895/1 347)^[8],高于玉林市 21.97%(359/1 634)^[9]。导致这种差异的原因一是与研究方法有关,如蒲斌^[3]对来钦州市医院就诊的 2 152 对夫妇一方或双方均为 α -地贫携带者行产前基因诊断,大大提高了地贫的检出率;卢秋维^[8]研究方法是首先基因诊断 1 347 例可疑地贫者(MCV 筛检阳性),然后进行地贫基因诊断,最终确诊地贫 895 例,实际上参检的育龄夫妇 3 219 对(即 6 438 例),地贫基因携带率应为 13.90%。其次原因可能与不同地区间地贫宣教、育龄人群地贫知晓程度等有关。

与广西内其他市区相比,桂西地区育龄人群 α - β -地贫的基因型和构成比基本相似。在 α -地贫缺失型突变基因中,东南亚缺失型杂合子(-SEA/ $\alpha\alpha$)和右缺失型杂合子 $\alpha\alpha$ - $\alpha^{3.7}$ 所占比例最高,即这些地区 α -地贫以这两种基因型为主;在 β -地贫基因类型中,桂西地区以 $\beta 17$ M/N 所占比例最高, $\beta 41-42$ M/N 次之,而柳州市、玉林市以 $\beta 41-42$ M/N 所占比例最高, $\beta 17$ M/N 次之,梧州市以 $\beta 41-42$ M/N 所占比例最高, $\beta-28$ M/N 次之,差异原因可能与不同区域人类遗传学迁徙差异有关。

众所周知,地贫是一种常见的单基因遗传性溶血性疾病,目前尚无良好的根治方法。目前最有效的预防方法是防止重

症地贫患儿的出生,一旦新生儿出现重症地贫,就需要通过定期输血、去铁胺除铁,甚至造血干细胞移植治疗。在中国,输血和用去铁胺治疗地贫患者的费用是极其昂贵的。虽然现代医学提出造血干细胞移植可能治愈地贫,但是这项技术要求高,费用惊人,一般家庭难以承受。因此,地贫患儿的出生,对家庭、社会都会产生巨大的负担,而在这些地区宣传和开展遗传咨询以及产前诊断来进行预防是绝对必要的。桂西地区为地贫的广西高发区,本研究的地贫分子流行病学数据初步明晰了桂西地区育龄人群常见基因型情况,有助于政府和医疗单位制定有效的地贫控制策略,有效避免重型地贫患儿的出生。

参考文献

- [1] Zheng CG, Liu M, Du J, et al. Molecular spectrum of α - and β -globin gene mutations detected in the population of Guangxi Zhuang Autonomous Region, People's Republic of China[J]. Hemoglobin, 2011, 35(1): 28-39.
- [2] 邓国生, 罗宇迪, 张宁. 玉林地区地贫基因缺失和点突变分布的探讨[J]. 中华全科医学, 2011, 9(1): 122-123.
- [3] 蒲滨. 钦州市 α -地贫基因诊断结果回顾性分析[J]. 社区医学杂志, 2013, 11(12): 57-58.
- [4] 余永雄, 黄丽, 陈唯. 梧州婚配群体的 α 地贫携带者筛查与基因诊断分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(10): 1002-1003.
- [5] 唐宁. 广西柳州市常住人口 β -地贫的基因型及其分布[J]. 实验与检验医学, 2009, 27(4): 371-372.
- [6] 蔡稔, 李莉艳, 梁昕, 等. 柳州市城镇人群 α 和 β 地贫的发生率调查和基因型鉴定[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(4): 44-48.
- [7] Pan HF, Long GF, Li Q, et al. Current status of thalassemia in minority populations in Guangxi, China[J]. Clin Genet, 2007, 71(5): 419-426.
- [8] 卢秋维. 南宁市育龄人群地贫筛查与产前诊断研究[J]. 广西医学, 2010, 32(7): 869-870.
- [9] 邓国生, 罗宇迪, 张炬光. 玉林市 1634 例孕妇产前地贫筛查分析[J]. 中外医疗, 2009, 28(36): 137.

(收稿日期: 2014-09-19 修回日期: 2015-01-24)

(上接第 1341 页)

附检测血清 EB 病毒 VCA-IgA 和 EA-IgG 诊断鼻咽癌[J]. 广东医学, 2003, 24(4): 371-373.

- [18] 汪欣, 赵素萍, 吴旋, 等. 4 种标记蛋白抗体测定在鼻咽癌体检筛查及诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(21): 2563-2564.
- [19] 郭丽萍, 崔英, 梁新强, 等. EB 病毒抗体联合检测在筛查鼻咽癌高危人群中的应用价值[J]. 中国医药指南, 2012, 10(10): 26-27.

- [20] 程伟民, 陈国雄, 陈鸿霖, 等. 以血清 EB 病毒抗体谱评估患鼻咽癌危险度的研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2002, 24(6): 561-563.
- [21] 姜世强, 柳青. EBVDNA 和 EBV 抗体指标早期诊断鼻咽癌方案的筛选[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(22): 1271-1273.

(收稿日期: 2014-11-05 修回日期: 2015-01-15)